

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 18 年 3 月 23 日 (2006.3.23)

【公表番号】特表 2002-501889 (P2002-501889A)

【公表日】平成 14 年 1 月 22 日 (2002.1.22)

【出願番号】特願 2000-529234 (P2000-529234)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/08 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C 0 7 K 5/06 (2006.01)

A 6 1 K 38/55 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 3/08

A 6 1 P 3/10

C 0 7 K 5/06

A 6 1 K 37/64

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 1 月 30 日 (2006.1.30)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 動物においてグルカゴン様ペプチド 1 (G L P - 1) の代謝を変更するための組成物であって、G L P - 1 を不活化させるジペプチジルペプチダーゼの 1 つ以上の阻害因子を含み、該阻害因子が G L P - 1 のジペプチジルペプチダーゼのタンパク質分解を阻害するのに十分な量で投与されることを特徴とする組成物。

【請求項 2】 動物のグルコース代謝を変更するための組成物であって、1 n M 以下の K_i で D P I V - 媒介タンパク質分解を阻害する 1 つ以上のプロテアーゼ阻害因子を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 3】 動物のグルコース代謝を変更するための組成物であって、グルカゴン様ペプチド 1 (G L P - 1) のタンパク質分解を阻害しそれによって G L P - 1 の血漿半減期を増大させる 1 つ以上のプロテアーゼ阻害因子を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 4】 II 型糖尿病を治療するための組成物であって、1 つ以上の阻害因子ジペプチジルペプチダーゼ I V (D P I V) を含むことを特徴とする組成物。

【請求項 5】 前記ジペプチジルペプチダーゼが D P I V であることを特徴とする請求項 1 記載の組成物。

【請求項 6】 前記プロテアーゼ阻害因子が D P I V の阻害因子であることを特徴とする請求項 3 記載の組成物。

【請求項 7】 前記阻害因子を投与することにより、インスリン抵抗性、グルコース不耐性、高血糖症、インスリン過剰血症、肥満症、高脂血症、高リポタンパク血症の内の 1 つ以上が低減されることを特徴とする請求項 2 または 3 記載の組成物。

【請求項 8】 前記阻害因子が、免疫抑制に関する E C 5 0 よりも少なくとも一桁小さいグルコース代謝の変更に関する E C 5 0 を有することを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 9】 前記阻害因子が、 n M レベルまたはそれ以下のブドウ糖負荷の阻害に関する EC 50 を有することを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 10】 前記阻害因子が、 μ M レベルまたはそれ以上の免疫抑制に関する EC 50 を有することを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 11】 前記阻害因子が、 1.0 n M 以下の D P I V 阻害に関する K_i を有することを特徴とする請求項 4、5 または 6 記載の組成物。

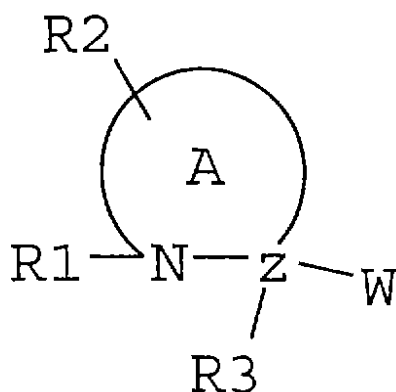
【請求項 12】 前記阻害因子が、Pro - Pro、Ala - Pro、および (D) - Ala - (L) - Ala からなる群より選択されるペプチドのペプチド擬態物であることを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 13】 前記阻害因子が 7500 原子質量単位未満の分子量を有することを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 14】 前記阻害因子が経口活性であることを特徴とする請求項 1 から 4 いずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 15】 前記阻害因子が、一般化学式：

【化 1】



により表され；

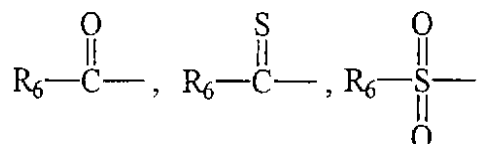
ここで、A は、N および C 炭素を含む 4 - 8 員の複素環を表し；

Z は C または N を表し；

W は、標的としたプロテアーゼの活性部位残基と反応する官能基を表し；

R_1 は、C 末端連結アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端連結ペプチドまたはペプチド類似体、またはアミノ保護基、または

【化 2】



を表し；

R_2 は、存在しないか、または環 A に対する 1 つ以上の置換基を表し、それら置換基の各々が、独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンのような）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、チオホルメートのような）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ - 低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ - 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ - 低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ - 低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ であって差し支えなく；

X が N の場合には、 R_3 は水素を表し、X が C の場合には、 R_3 は、水素またはハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンのような）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテ

ート、チオホルメートのような)、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

R_6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-O$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-S$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

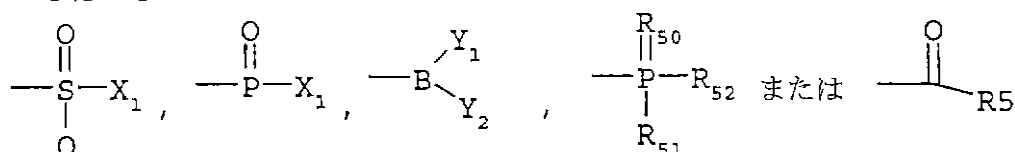
R_7 は、各々の出現ごとに、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し；

m がゼロまたは1から8までの整数であり； n が1から8までの整数である；

ことを特徴とする請求項1から4いずれか1項記載の組成物。

【請求項16】 W が、 $-CN$ 、 $-CN=NR_5$ 、

【化3】



を表し；

R_5 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-O$ -アルケニル、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_n-SH$ 、 $-(CH_2)_n-S$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-S$ -アルケニル、 $-(CH_2)_n-S$ -アルキニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-C(O)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C(O)OR'_7$ を表し；

R'_7 は、各々の出現ごとに、水素、もしくは置換または非置換アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し；

Y_1 および Y_2 は、独立してまたは互いにOH、または Y_1 および Y_2 が環構造（ピナコール等のような）において5から8原子を有する環により接続された環状誘導体を含む、ヒドロキシル基に加水分解されることのできる基であって差し支えなく；

R_{50} はOまたはSを表し；

R_{51} は、 N_3 、 SH_2 、 NH_2 、 NO_2 または OR'_7 を表し；

R_{52} は、水素、低級アルキル、アミン、 OR'_7 、または薬剂的に許容される塩、もしくは R_{51} および R_{52} が、それらが付着されるリン原子と互いに一緒になって、環構造において5から8原子を有する複素環を完成し；

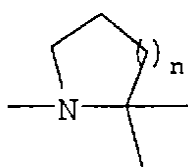
X_1 が水素を表し；

X_2 および X_3 の各々が水素またはハロゲンを表す；

ことを特徴とする請求項15記載の組成物。

【請求項17】 前記環Aが、化学式：

【化4】

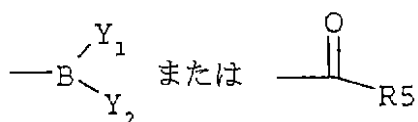


により表され、

ここで、 n が1または2の整数であることを特徴とする請求項16記載の組成物。

【請求項 18】 Wが

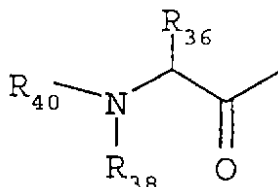
【化 5】



を表すことを特徴とする請求項 16 記載の組成物。

【請求項 19】 R₁は、

【化 6】



を表し、

ここで、R₃₆は小さな疎水性基であり、R₃₈はハロゲンであり、またはR₃₆およびR₃₇は、上述したAに関して定義されたようなC炭素およびNを含む4-7員の複素環を互いに形成し、

R₄₀は、C末端連結アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、またはC末端連結ペプチドまたはペプチド類似体、またはアミノ保護基を表す；

ことを特徴とする請求項 16 記載の組成物。

【請求項 20】 R₂は存在しない、または小さな疎水性基を表すことを特徴とする請求項 16 記載の組成物。

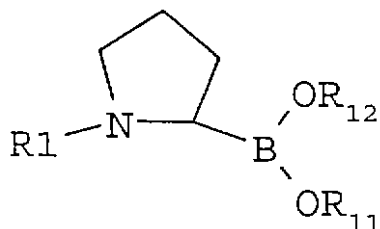
【請求項 21】 R₃は水素、または小さな疎水性基であることを特徴とする請求項 16 記載の組成物。

【請求項 22】 R₅は水素、またはハロゲン化低級アルキルであることを特徴とする請求項 16 記載の組成物。

【請求項 23】 X₁はフッ素であり、X₂およびX₃は、ハロゲンの場合には、フッ素であることを特徴とする請求項 16 記載の組成物。

【請求項 24】 前記阻害因子は、一般化学式：

【化 7】

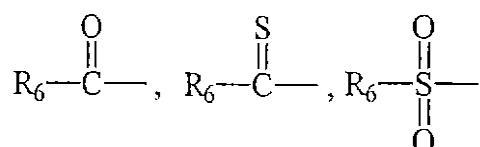


により表され、

ここで、

R₁は、C末端連結アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、またはC末端連結ペプチドまたはペプチド類似体、または

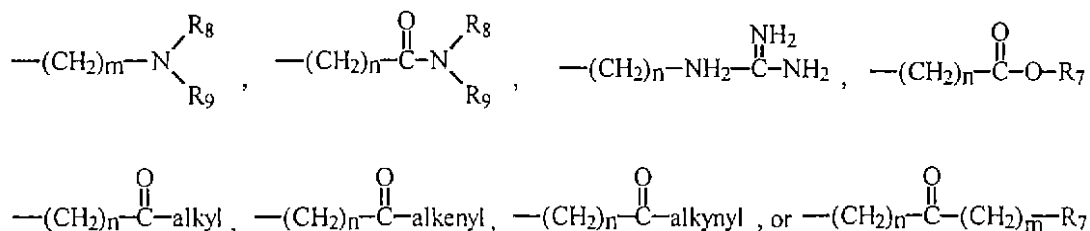
【化 8】



を表し；

R_6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O-アルキル$ 、 $-(CH_2)_m-O-アルケニル$ 、 $-(CH_2)_m-O-アルキニル$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S-アルキル$ 、 $-(CH_2)_m-S-アルケニル$ 、 $-(CH_2)_m-S-アルキニル$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ 、

【化 9】



を表し；

R_7 は、アリール、シクロアリール、シクロアルケニル、または複素環を表し；

R_8 および R_9 は、各々が独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-C(=O)-アルキル$ 、 $-C(=O)-アルケニル$ 、 $-C(=O)-アルキニル$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

または R_8 および R_9 が、それらが付着されるN原子と互いに一緒になって環構造において4から8原子を有する複素環を完成し；

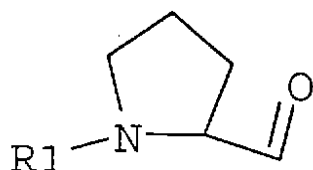
R_{11} および R_{12} は、各々が独立して、水素、アルキル、または薬剂的に許容される塩を表し、もしくは R_{11} および R_{12} が、それらが付着されるO-B-O原子と互いに一緒になって環構造において5から8原子を有する複素環を完成し；

m がゼロまたは1から8までの整数であり、 n が1から8までの整数である；

ことを特徴とする請求項16記載の組成物。

【請求項25】 前記阻害因子は、一般化学式：

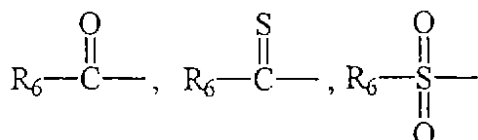
【化10】



により表され、ここで、

R_1 は、C末端連結アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、またはC末端連結ペプチドまたはペプチド類似体、または

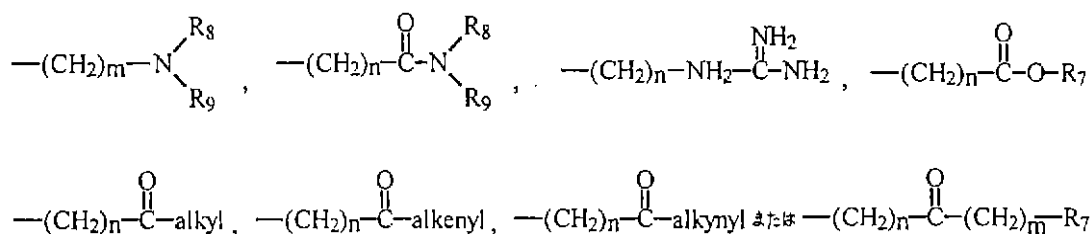
【化11】



を表し、

R_6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O-アルキル$ 、 $-(CH_2)_m-O-アルケニル$ 、 $-(CH_2)_m-O-アルキニル$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S-アルキル$ 、 $-(CH_2)_m-S-アルケニル$ 、 $-(CH_2)_m-S-アルキニル$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ 、

【化12】



を表し；

R_7 は、アリール、シクロアリール、シクロアルケニル、または複素環を表し；

R_8 および R_9 は、各々が独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{アルケニル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{アルキニル}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ を表し；

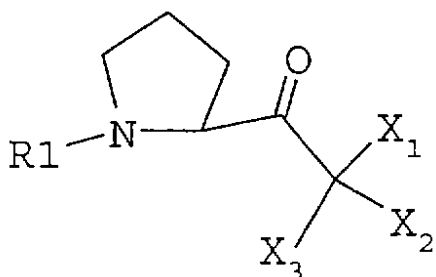
または R_8 および R_9 が、それらが付着される N 原子と互いに一緒になって環構造において 4 から 8 原子を有する複素環を完成し；

m がゼロまたは 1 から 8 までの整数であり、 n が 1 から 8 までの整数である；

ことを特徴とする請求項 16 記載の組成物。

【請求項 26】 前記阻害因子は、一般化学式：

【化 13】

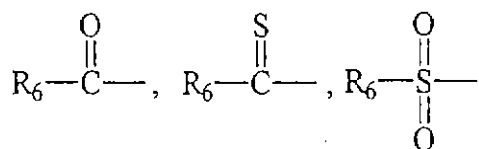


により表され、

ここで、

R_1 は、C 末端連結アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端連結ペプチドまたはペプチド類似体、または

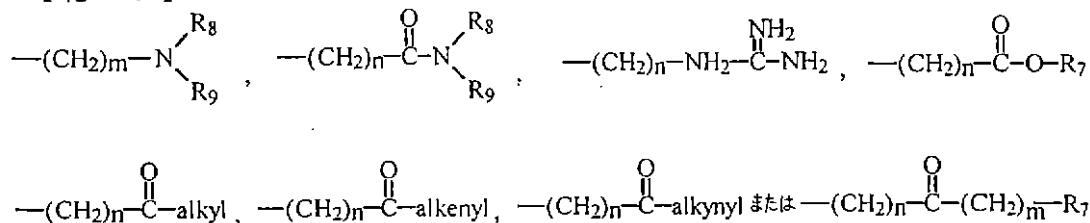
【化 14】



を表し、

R_6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{アルキル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{アルケニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{アルキニル}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_7$ 、

【化 15】



を表し；

R_7 は、アリール、シクロアリール、シクロアルケニル、または複素環を表し；

R_8 および R_9 は、各々が独立して、水素、アルキル、アルケニル、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-C(=O)-$ アルキル、 $-C(=O)-$ アルケニル、 $-C(=O)-$ アルキニル、 $-C(=O)-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

または R_8 および R_9 が、それらが付着されるN原子と互いに一緒になって環構造において4から8原子を有する複素環を完成し；

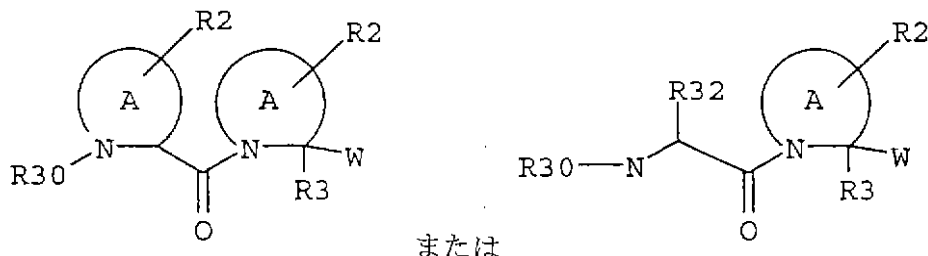
X_1 、 X_2 および X_3 の各々が水素またはハロゲンを表し；

m がゼロまたは1から8までの整数であり、 n が1から8までの整数である；

ことを特徴とする請求項16記載の組成物。

【請求項27】 前記阻害因子は、一般化学式：

【化16】



または

により表され、

ここで、

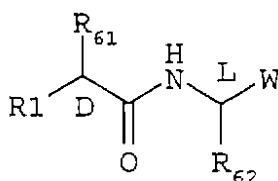
R_{32} が小さな疎水性基であり；

R_{30} がC末端連結アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、またはC末端連結ペプチドまたはペプチド類似体を表す；

ことを特徴とする請求項16記載の組成物。

【請求項28】 前記阻害因子は、一般化学式：

【化17】

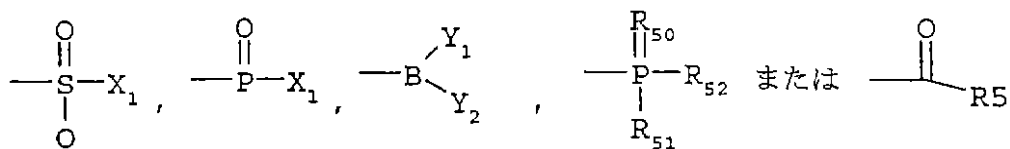


により表され、

ここで、

Wが、例えば、 $-CN$ 、 $-CH=NR_5$ 、

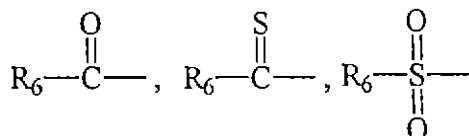
【化18】



のような、標的とされたプロテアーゼの活性部位残基と反応する官能基を表し；

R_1 が、C末端連結アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、またはC末端連結ペプチドまたはペプチド類似体、またはアミノ保護基、または

【化19】



を表し；

R_3 は、水素またはハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンのような）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、チオホルメートのような）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S$ 、 $-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

R_5 は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-O$ -アルケニル、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_n-SH$ 、 $-(CH_2)_n-S$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-S$ -アルケニル、 $-(CH_2)_n-S$ -アルキニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-C(O)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C(O)OR'_7$ を表し；

R_6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-O$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-S$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

R_7 は、各々の出現ごとに、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し；

R'_7 は、各々の出現ごとに、水素、もしくは置換または非置換アルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し；

R_{61} および R_{62} は独立して、小さな疎水性基を表し；

Y_1 および Y_2 は、独立してまたは互いに OH 、または Y_1 および Y_2 が環構造（ピナコール等のような）において5から8原子を有する環により接続された環状誘導体を含む、ヒドロキシル基に加水分解されることのできる基であって差し支えなく；

R_{50} は O または S を表し；

R_{51} は、 N_3 、 SH_2 、 NH_2 、 NO_2 または OR'_7 を表し；

R_{52} は、水素、低級アルキル、アミン、 OR'_7 、または薬剂的に許容される塩、もしくは R_{51} および R_{52} が、それらが付着されるリン原子と互いに一緒になって環構造において5から8原子を有する複素環を完成し；

X_1 が水素を表し；

X_2 および X_3 の各々が水素またはハロゲンを表し；

m がゼロまたは1から8までの整数であり； n が1から8までの整数である；

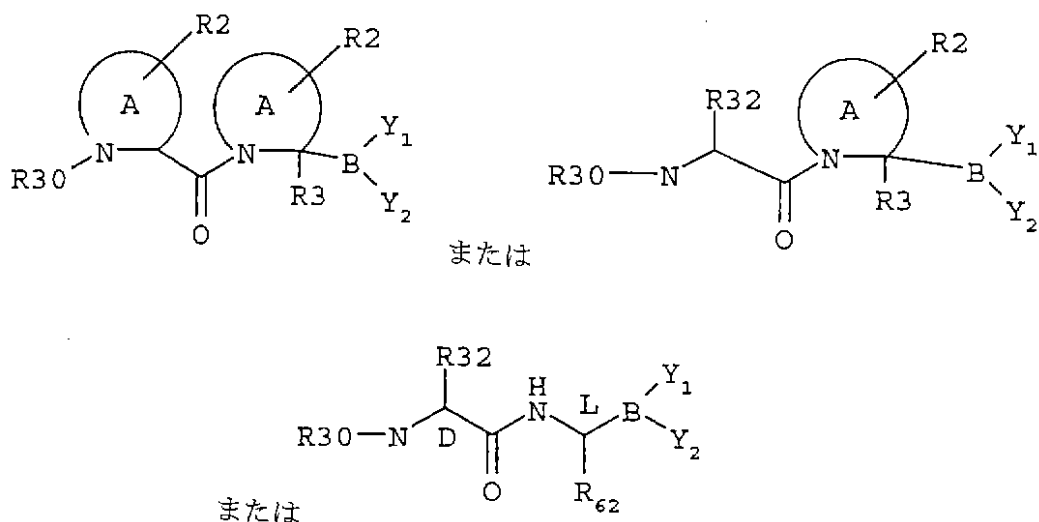
ことを特徴とする請求項16記載の組成物。

【請求項29】 動物においてペプチドホルモンの代謝を変更するための組成物であって、ペプチドホルモンの血漿半減期を増大させるのに十分な量でジペプチジルペプチダーゼIV（DPIV）の1つ以上の阻害因子を含み、該ペプチドホルモンが、グルカゴン様ペプチド2（GLP-2）、成長ホルモン放出因子（GHRF）、血管作用性小腸ペプチド（VIP）、ペプチドヒスチジンイソロイシン（PHI）、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド（PACAP）、消化管抑制ペプチド（GIP）、ヘロデルミン、ペプチドYYおよび神経ペプチドYからなる群より選択されることを特徴とする組成物。

【請求項30】 動物のグルコース代謝を変更するための組成物であって、Pro-Pro、Ala-Pro、および（D）-Ala-（L）-Alaからなる群より選択されるペプチドのボロニルペプチド擬態物を含むことを特徴とする組成物。

【請求項31】 前記ボロニルペプチド擬態物が、一般化学式：

【化20】



により表され；

ここで、

各々の A は、N および C 炭素を含む 4 - 8 員の複素環を表し；

R_2 は、存在しないか、または環 A に対する 1 つ以上の置換基を表し、それら置換基の各々が、独立して、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンのような）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、チオホルメートのような）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ であって差し支えなく；

R_3 は、水素またはハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル（カルボキシル、エステル、ホルメート、またはケトンのような）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、チオホルメートのような）、アミノ、アシルアミノ、アミド、シアノ、ニトロ、アジド、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -低級アルケニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

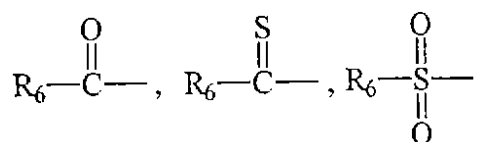
R_5 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、 $-C(X_1)(X_2)X_3$ 、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-O$ -アルケニル、 $-(CH_2)_n-O$ -アルキニル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_n-SH$ 、 $-(CH_2)_n-S$ -アルキル、 $-(CH_2)_n-S$ -アルケニル、 $-(CH_2)_n-S$ -アルキニル、 $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-C(O)C(O)NH_2$ 、 $-C(O)C(O)OR'_7$ を表し；

R_6 は、水素、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、 $-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-OH$ 、 $-(CH_2)_m-O$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-O$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-O$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_m-R_7$ 、 $-(CH_2)_m-SH$ 、 $-(CH_2)_m-S$ -アルキル、 $-(CH_2)_m-S$ -アルケニル、 $-(CH_2)_m-S$ -アルキニル、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_m-R_7$ を表し；

R_7 は、各々の出現ごとに、置換または非置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、または複素環を表し；

R_{30} は、C 末端結合アミノ酸残基またはアミノ酸類似体、または C 末端結合ペプチドまたはペプチド類似体、またはアミノ保護基、または

【化 2 1】



を表し；

R_{32} および R_{62} は、独立して、小さな疎水性基、好ましくは、低級アルキル、より好ましくはメチルを表し；

Y_1 および Y_2 は、独立してまたは互いに、OH、または Y_1 および Y_2 が環構造（ピナコール等のような）において5から8原子を有する環を介して連結された環式誘導体を含む、ヒドロキシル基に加水分解されることのできる基であって差し支えなく；

m がゼロまたは1から8までの整数であり； n が1から8までの整数である；
ことを特徴とする請求項30記載の組成物。

【請求項32】 前記ボロニルペプチド擬態物を投与することにより、インスリン抵抗性、ブドウ糖不耐性、高血糖症、インスリン過剰血症、肥満症、高脂血症、高リポタンパク血症の内の1つ以上が低減されることを特徴とする請求項31記載の組成物。

【請求項33】 前記ボロニルペプチド擬態物が、免疫抑制に関するEC50よりも少なくとも一桁小さい、グルコース代謝の変更に関するEC50を有することを特徴とする請求項31記載の組成物。

【請求項34】 前記ボロニルペプチド擬態物が、 nM レベルまたはそれ以下のブドウ糖負荷の障害に関するEC50を有することを特徴とする請求項31記載の組成物。

【請求項35】 前記ボロニルペプチド擬態物が、 μM レベルまたはそれ以上の免疫抑制に関するEC50を有することを特徴とする請求項31記載の組成物。

【請求項36】 前記ボロニルペプチド擬態物が経口活性であることを特徴とする請求項31記載の組成物。

【請求項37】 動物のグルコース代謝を変更するための組成物であって、Pro-Pro、Ala-Pro、および(D)-Ala-(L)-Alaからなる群より選択されるペプチドのペプチド擬態物のボロニル阻害因子を含むことを特徴とする組成物。